

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公表

⑩ 公表特許公報(A)

平3-504343

⑩ 公表 平成3年(1991)9月26日

⑩ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求

部門(区分) 1(2)

A 61 N 1/30
1/047831-4C
7831-4C

予備審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑩ 発明の名称 イオントフォレーゼ電極

⑩ 特 願 平1-511610

⑩ 出 願 平1(1989)10月27日

⑩ 翻訳文提出日 平2(1990)6月28日

⑩ 国 際 出 願 PCT/US89/04841

⑩ 国際公開番号 WO90/04423

⑩ 国際公開日 平2(1990)5月3日

優先権主張 ⑩ 1988年10月28日 ⑩ 米国(US) ⑩ 264,238

⑩ 発 明 者 ワンタレーカー グレル エ アメリカ合衆国 ミネソタ州 55011 セダール セダール ドラ
フ、⑩ 発 明 者 フリップス ジョセフ ビ アメリカ合衆国 ミネソタ州 55442 プリモス キミネス レー
ン 5309⑩ 出 願 人 メドトロニック インコーポレ アメリカ合衆国 ミネソタ州 55432 ミネアポリス セントラル
ーテッド アベニュー ノース、イースト 7000

⑩ 代 理 人 弁理士 小林 十四雄 外1名

⑩ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許)

最終頁に続く

要 求 の 範 囲

1. 導電性、電流分配部材と、この電流分配部材を電極面に接続する
図柄と、透過させるようなイオン性またはイオン化可能な図柄を容れ
る貯留器と、前記貯留器の外側にあってがわれ、前記図柄と同じ極性の電
荷を持つイオンを選択する電荷選択物質とよりなるイオントフォレーゼ
電極。

2. 水を加水分解するために必要な電圧より低い電圧で容易に酸化ま
たは還元する物質から作られている電流分配部材と、この電流分配部材
を電極面に接続する接続図柄と、この電流分配部材に接続されている、
前記電流分配部材を形成する前記物質と反応する対イオンとで配合さ
れ、前記物質が酸化または還元した後その容器の中で電荷の中和した化
合物となるためのイオン性選択物質のための貯留器図柄と、前記貯留器
の外側にあってがわっていて前記図柄と同じ極性の電荷を持つイオン選
択する図柄の電荷選択物質とよりなるイオントフォレーゼ電極。

3. イオン性またはイオン化が可能な図柄を含み、このイオン性図柄
と、この図柄と同じ極性の電荷のイオンを透過させる物質で作られた電
荷選択図柄とを組み合わせた貯留器を含むイオントフォレーゼ電極を選択し、こ
の電極を、前記図柄が前記貯留器と患者の皮膚との間にくるように前記電
極を患者の皮膚にあてがい、この電極を電流電極に接続することよりな
るイオン性図柄の皮膚浸透法。

4. 水を加水分解するために必要な電圧より低い電圧で容易に酸化ま
たは還元する物質から作られている電流分配部材を含み、また、前記電
流分配部材を形成する前記物質と反応する対イオンを配合し、前記物質
が酸化または還元した後その容器の中で電荷の中和した化合物となるイ
オン性選択物質を容れる貯留器と、前記図柄貯留器の外側にあってがわれ、前
記イオン性図柄と同じ極性の電荷を持つイオンに対して選択性の電荷選
択物質とを含む図柄のイオントフォレーゼ電極を選択し、この電極を前
記図柄が前記貯留器と患者の皮膚との間にくるように前記電極を患者
の皮膚にあてがった後、この電極を電流電極に接続するという第3ステッ
プよりなるイオン性図柄のイオントフォレーゼ方式投与法。

5. イオン性またはイオン化可能な投与図柄を選択し、この図柄をこ
の図柄が透過できる貯留器の中に容れ、この図柄と同じ極性のイオンを
透過させる電荷選択物質をこの貯留器の外側にあってがう第3ステップよ
りなるイオントフォレーゼ電極の製作法。

6. イオン性投与図柄を選択し、水の加水分解に必要とするより低い電
圧の印加により容易に酸化または還元する物質で作った導電性電流分配
部材を選択し、この電流分配部材を作る物質と反応する対イオンを前記イ
オン性図柄に配合し、前記物質が酸化または還元した後電荷的に中和し
た化合物とし、この中和したイオン性図柄をこのイオン性図柄が透過で
きる貯留器に収め、この貯留器の外側にイオン性図柄と同じ極性の電荷
を持つイオンを透過させる前記電荷選択物質をあてがう第3ステップとよ
りなるイオントフォレーゼ電極の製作法。

明 細 書 (訳文)

イオントフォレーゼ電極

発明の要旨

この発明は、皮膚を通しての医薬品の人体内への投与と、その改善に関する。とくに、恒時的ではなく恒時的に、皮膚を通して通院形式で薬剤を投与するための方法と装置の改善に関するが、さらに、イオントフォレーゼ装置の効率の増大とその装置の製造法と使用法の改善に関する。

最近イオントフォレーゼ技術に対する関心が再び高まっている。イオントフォレーゼは、塩酸リドカインや、ヒドロコルチゾンや、野麻や、ふた化糖や、ペニシリンや、デキサメタゾンやソルメソグその他の多数の薬剤の皮膚を通しての投与または供給に有効なことは知られていた。おそらくイオントフォレーゼの最大の利用分野は、イオントフォレーゼ法による鎮痛ピロカルピンを使用するの薬剤性鎮痛剤の投与である。

現在公知のイオントフォレーゼ装置においては少なくとも2種の電極が使用されている。そしてこれらの電極はどちらも皮膚の何れかの部分と真空中に電気的に接続するように配置する。『作用側』電極はそこからイオン性薬剤が体内に送り込まれる電極であり、『非作用側』すなわち接地電極は人体を經由して電気回路を閉じるための電極である。薬剤を体の中を通り込む電気力を与えるための電池またはその他の電流源を電極に接続する。例えば、体の中を通り込もうとするイオン性物質が正に帯電しているときは、正電極が作用側の電極となり、負電極が回路を閉じる電極となる。もし送り込もうとするイオン性物質が負に帯電して

特表平3-504343(2)

いるときは、負電極が作用側電極となり、正電極が非作用側の電極となる。勿論両方の電極から同時に薬剤を送り込むことも可能である。

一般に、イオントフォレーゼ電極は薬剤の貯留部を持ち、その代表的な形は例えばふた化糖または塩酸塩等の薬剤の塩である。これらの貯留部は、例えばフェブスターの米国特許第4,382,529号に開示されているような、あらかじめ形を作ったゲル体やヤコブソンの米国特許第4,416,274号に開示されている固体接着体や、ヤコブソンの米国特許第4,250,878号に開示されている液体貯留部の形をとる。電流は、一般に金属板または金属箔または導電スクリーンまたは薬剤貯留部中に分散した導電性粒子の形の電流分配具によって液体貯留部に流す。

一般に、イオントフォレーゼ電極の電流分配具は、ステンレス鋼や白金等の不活性材料で作られていた。しかし最近、薬剤の供給中にそれ自身が酸化または還元する導性電流分配具の使用が許容されている。導性電流分配具を使用すると、不活性電流分配具を使用する場合に避けられない水の加水分解に伴うpHの变化その他の有害な変化を避けることができる。導性電流分配具を使用する電極は、その全周をこの出願に参照して含むフィリップスその他の米国特許第4,744,787号の中に開示されている。このような電極はまた、その全文をここに参照して含むフィリップスその他の同時出願(PCT/US88/04831)にも開示されている。

電流分配具による水の加水分解の影響を避けるための別の方法はサンダーソンその他の公開PCT特許出願No. WO 87/04936と、対応米国特許第4,722,726号が開示している。この電極万

式はまた、サンダーソンその他のが、1987年3月3号76巻の『ジャーナル オブ ファーマシューチカルサイエンス』p215~218に『新規な心筋電離力増強カチオン性薬剤の非経血投与：大におけるイオントフォレーゼ法対照試験』という記事にも記載されている。この電極方式では、不活性電流分配具が使用され、電極は、バッファを隔たした上室とイオン性薬剤を隔たした下室とに分割されている。上室は、イオン選択膜により下室から隔てられている。このように、明らかに、バッファ液を隔たした上室は、水の加水分解の影響を受け、イオン選択膜は、薬剤を上室の内容物から分離することが意図されている。液体貯留部を含む電極においては、ヤコブソンの米国特許第4,250,878号の中で開示されているように、薬剤の供給は一般に多孔性膜を通して行い。一般にこのような膜は粒子を可法で制限するので、与えようとする薬剤イオンと同じかまたはより小さいイオンはすべて通過させる。1987年2月8日のシバリスの米国特許第4,640,689号には、半透過性膜を持つゲル型薬剤貯留部を含むイオントフォレーゼ電極が開示されている。この参考文献もまた、薬剤貯留部と半透過性膜の間の『イオン選択性遮断ゲル』を開示している。しかし、ゲルで遮断しようとするイオンのことは討議していない。

発明の要旨

一般にイオントフォレーゼ電極は、投与しようとする薬剤を通過させるなければならないが、そのための、電極は、その薬剤と同じかまたはより、小さい分子種も通過させることになることが多い。従って、薬剤の投与中に、投与している薬剤と反対の電荷のイオンは、電極の中に移動することが予想される。例えば、貯留部の中に、塩酸プロプラノロールの形

で開示されているプロプラノロールを投与する電極では、正の薬剤イオンが投与される。電極は皮膚に当がうので、体組織または汗の中の塩化ナトリウムが電極と皮膚の界面に存在することが予想される。従って、電界の中で、正に帯電したプロプラノロールのイオンが電極から外に移動すると、皮膚にある塩素イオンは電極の中に移動し、代わりのイオン性塩体となる。塩素イオンは一般の薬剤イオンより小さいので、電界力のもとでより容易に移動する。そしてこのプロセスのため、イオントフォレーゼ電極の効率が著しく阻害されていると考えられている。

本発明では、薬剤イオンと同じ極性の帯電のイオンを選択的に通過させる帯電選択性イオン透過膜を開発している。この膜は、電極と皮膚の間の界面を越える反対帯電イオンの移動を制約する。ナトリウムや塩素その他の皮膚に存在して代わりのイオン電流通路を作る送れのあるイオンの動きはこうして抑えられ、薬剤貯留部の中の他の移動性帯電塩体を少なくすることによって、イオン性薬剤の投与効率が増大する。

この電極は、先に述べた導性電流分配具を使用する場合特に有効である。水の加水分解電圧より低い電圧で酸化または還元する電流分配具(例えば炭または炭/塩化銀)を電流源と共に使用することにより、水の加水分解は、限定または除去される。このことは、その全文をここに参考引用したウンタレーカーその他の1988年2月10日出願の米国特許第1,54,586号『イオントフォレーゼ方式薬剤投与』の中でより詳細に討議されている。また、この種の導性電流分配具は、やはりその全文をここに参考引用したフィリップスその他の米国特許第4,744,784号にも開示されている。電極における塩酸分解を除去すれば、電極中の帯電イオン(OH⁻とH₂O⁺)の形成を阻止することが

で、そのため、薬剤イオン以外の電流担体イオンが少なくなり、電流電流分配具と帯電担体イオン透過膜の組み合わせにより、特に有利なイオントフォレーゼ電極が得られる。

図1の断面図説明

図1は本発明を実施するイオントフォレーゼ電極の断面図である。

図1の断面図説明

上記目的を達成するため、本発明は、図1に断面図を示すイオントフォレーゼ電極を使用する。この電極はここで電極または板として示されている電流分配具12を中に納める非電導ハウジング10の中に取り付けられている。電流分配具12はまた、スクリーンの形、または薬剤貯留器16中の分散担体粒子の形も可能である。別の形としては、電流分配具12は白金またはステンレス鋼等のインサートの形で製作することも可能である。

本発明のある実施例では、電流分配具12は容易に酸化または還元できる電極電流分配具として作られている。投与しようとする薬剤イオンが正に帯電しているときは、陽極となる電極は酸化する。容易に酸化される金属の電流分配具12を含み、薬剤に、イオン性薬と反応すると中性の帯電となり、できれば、非溶解性の化合物を作る対イオンを配合したものとする。その一例として塩化リチウムを挙げることができる。電流分配具12の中の塩は酸化すると、貯留器16の中の塩素イオンと反応して塩化銅塩となる。リチウムの塩イオンは自由に貯留器16の中を移動できる。

投与しようとする薬剤イオンが負に帯電しているときは、陰極となる電極に銅/塩化銅等、容易に還元する材質製の電流分配具12を含み、

特表平3-501343 (3)

薬剤は、イオン性薬と反応すると中性帯電となり、できれば、非溶解性の化合物を作るような例えは銅またはナリチル銅等の対イオンを配合したものとする。分配具12の塩化銅の部分の中のイオンは還元すると、遊離した塩素イオンは薬剤中に配合されている銅または銅の対イオンと反応して不溶性の塩化銅となるので、ナリチル銅の対イオンは自由に貯留器16の中を移動できる。

電流分配具12は電極を電極と便利に接続するためのスナップ部14に接続されている。一般に、電極と共に使用するこの種の電極は電流固定型であり、そのための電極における電位は電極自身の化学特性により決まる。

薬剤貯留器16は、投与しようとするイオン性薬剤を含む。イオントフォレーゼ法で投与しようとする陰イオン性薬剤の例として、リチウムとピロカルピンがある。イオントフォレーゼ法で投与するのに適した陽イオン性薬剤の例として、ナリチル銅と銅化合物がある。この貯留器はゲルの形が望ましいが、液体の形も可能である。薬剤貯留器16は、投与しようとする薬剤以外にはできるだけイオン性または容易にイオン化する物質は含まないことが望ましい。例えば、マトリックスは、ポリビニールアルコールゲルまたはフタインその他の1986年9月17日発明のEPOの特許第0060451号が開示しているゲルの形のものも可能である。このEPO特許はその全文をここに参照引用した。

貯留器16の下面には、電流担体イオン透過可能膜18をあてがう。この膜18は、貯留器16と電極をあてがう患者の皮膚との間の界面となる。例えば、電極は薬剤電極の投与に使用する場合、膜18は陰イオン透過性膜とする。陽イオンと陰イオンの選択性膜の例は、フ

ジャーナル オブ ザ エレクトロケミカル ソサイエティ 1987年11月134巻11号p2740-2749の「アクリルイオン透過ポリマー」の中でバレストラスその他が記載している。その他の適当な陰イオン交換膜として、ステレンとアビニールベンゼンのコポリマーにトリメチルアミンを反応させて陰イオン交換膜としたものがある(マグローヒル出版社、1979年、F. ロズリグエツキ、『ポリマーシステム』の原理p382-390参照)。これらの記事は、その全文をここに参考文献として引用する。その他、正帯電薬剤の投与に関連して使用する適切な陰イオン透過性物質としてスルホン化ステレンポリマーまたはスルホン化フッ素樹脂、例えばデュボンの「ナフィオン」膜がある。膜18は、貯留器16にあてがう前に投与しようとするイオン性薬剤で飽和させなければならない。ハウジング10と膜18の外面には、貯留器16と膜18が貯留中に乾燥することを防ぐためのダブリワイナ-20が張りつけられている。

優先的実施例においては、適切に配合された薬剤と組み合わせた電流電流分配具(例えば塩化リチウムと銅の電流分配具)は薬剤と同じ極性の帯電のイオンが電極内に発生することを防ぐ。貯留器16の外側に帯電した選択性膜18を設けることは薬剤と反対の極性の帯電担体粒子が貯留器の中を移動することを実質的に阻止する。このように、優先的実施例においては、送り込まれる帯電薬剤イオンはほとんど貯留器内のイオン性物質のみとなり、実質的な割合は無いので貯留器中の移動は自由なはずである。この結果、薬剤投与の効率はずっと増す。この膜はまた、挿入型電流分配具を使用するイオントフォレーゼ電極の場合でも、少なくとも貯留器16の中の電流担体イオンの存在を少なくするために有

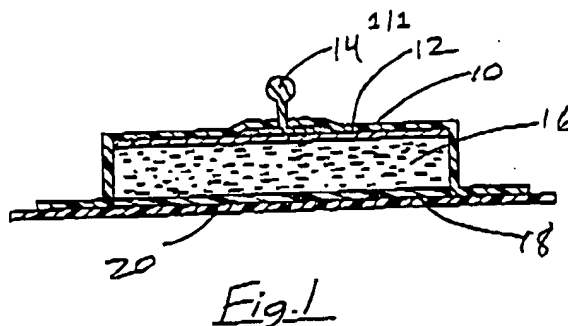
効であると信じられている。

このように、本発明は、非活性電流分配具を使用する場合でも適用することができる。そしてこの方法は、特に弱酸または弱アルカリの形の薬剤の投与の場合に有利である。これらの電極では意図して水の加水分解を起こさせ、分解生成物が薬剤と化合してイオン性の移動性分子種を作るようにする。例えば、弱酸性の薬剤Dをイオントフォレーゼ系の陽極の働きをする白金電流分配具を含む薬剤貯留器の中に入れたとき、陽極において水の分解が起こるとき、余分の水素イオンは薬剤と結合して、実質的に唯一の貯留器中の帯電種であるD⁺を作る。これに対応する弱酸性薬剤使用の方式も可能である。この種の方式は、先に引用した参照組み入れのワンクレーカーその他の特許出願第164, 586号の中により詳細な記載がある。

この出願の発明はまた、帯電担体性で薬剤と反対の極性のイオンを透過させる膜を電流分配具に取り付けて利用するフィリップスの前記特許出願の中に記載されている電極にも適用できる。この場合、電流分配具に取り付ける帯電担体性のイオン透過可能材料は、薬剤と反対の極性のイオンを透過させる。この膜は、貯留器の中の薬剤イオンと電流分配具の接触を妨げ、また電流電流分配具の酸化または還元できるイオンの薬剤貯留器の中への透過を阻止する。

以上本発明は、完成した使い捨て形の電極として開示したが、この発明はまた、先に引用したフタインその他のEPO特許が開示しているような取り外し可能または再使用可能な電極に対しても有益であると信じられる。この場合は、薬剤貯留器は、個別にパッケージし、イオン選択性膜を含むものとなる。その貯留器と膜とは、イオントフォレーゼ薬剤

に常時取り付けておくことでも電圧分配具に後から取り付けることになる。

[illegible][illegible]

符表平3-504343 (5)

第1頁の続き

⑨発 明 者

キヤハラシ バトリック テイ

アメリカ合衆国 ミネソタ州 55316 チャンプリン ワンハンド

ー。

レッドサーティサード サークル 10871

⑩発 明 者

ブレネン ケネス アール。

アメリカ合衆国 ミネソタ州 55432 フライドレイ タルメイジ

ウェイ 160